Über das Verhalten des Alkaptonurikers im Eiweiß-Minimum.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg i. Br.

Vorgelegt von

Jakob Ludwig Hach

aus Drais (Hessen)

1934

Buchdruckerei Gebrüder Günther G. m. b. H.

Freiburg i. Br.

Über das Verhalten des Alkaptonurikers im Eiweiß-Minimum.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg i. Br.

Vorgelegt von

Jakob Ludwig Hach

aus Drais (Hessen)

1934

Buchdruckerei Gebrüder Günther G. m. b. H.

Freiburg i. Br.

Dekan:
Prof. Dr. Kapfhammer

Referent:
Prof. Dr. Thannhauser

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

Über das Verhalten des Alkaptonurikers im Eiweissminimum.

Ueber Eiweißminimumversuche bei Alkaptonuriekranken mit extrem eiweißarmer, kohlenhydratreicher, überkalorischer Kost haben bereits mehrere Autoren berichtet. Nur ein geringer Teil derselben erfüllt methodisch die strengen Anforderungen der modernen Ernährungsphysiologie. Ein anderer Teil ist durch außergewöhnliche Verhältnisse kompliziert. Es kann daher nicht Wunder nehmen, daß die Ergebnisse sich widersprechen.

Schon Grutterink und Hijmans van den Bergh fanden, daß bei eiweißarmer Kost die Homogentisinsäureausscheidung nicht unter 1.8 g ging, während sie bei gewöhnlicher Krankenhauskost zwischen 5.5 und 7.5 g schwankte. Langstein und Meyer verfolgten die Alkaptonausscheidung bei eiweißarmer, kohlenhydratreicher, nicht näher angegebener Kost. Sie konnten zeigen, daß bei dieser Ernährung eine Verminderung der Homogentisinsäureausfuhr auftrat, die aber konform der N-Ausscheidung verlief, sodaß der Quotient H/N nahezu konstant blieb. Wirkliches N-Minimum wurde in diesen zwei kurzdauernden Perioden mit Koh-

lenhydrat-Fettkost nicht beabsichtigt und nicht erreicht. Der niedrigste Harn-N betrug 6.75 g, die Homogentisinsäure 3,91 g, der Quotient 58. Katsch hat 1918 bei seinem alkaptonurischen Kinde ebenfalls zwei Perioden mit KH. Fettkost durchgeführt. Von Bedeutung ist, daß hier eine Hungerperiode vorausging. Es zeigte sich ein starkes Absinken der Homogentisinsäure auf sehr niedere Werte. Die Beurteilung dieses Versuches ist dadurch erschwert, daß während dieser Perioden mit reichlicher KH-Fettkost nicht unerhebliche Mengen von Azetonkörpern auftraten, eine Erscheinung, die unter den gleichen Ernährungsbedingungen sonst nicht beobachtet wird.

Sie kann nur durch die größere Neigung des kindlichen Organismus zur Ketonurie erklärt werden. Im Jahre 1920 wiederholte Katsch bei demselben Patienten diesen Versuch zur Zeit voller Gesundheit des Kindes. Es ergab sich bei extremer Eiweißminimumkost ein starkes Absinken der Homogentisinsäure-Ausscheidung. Aber auch in diesem Versuch blieb die Beziehung der Homogentisinsäure-Ausscheidung zum N-Umsatz nahezu konstant. Der Quotient betrug am 7. und 8. Versuchstage 45. Im Jahre 1925 hat dann O. Neubauer gemeinsam mit P. Sachs einen N-Minimumversuch bei einer 36jährigen Patientin durchgeführt. Sie fanden erstmals beim erwachsenen Alkaptonuriekranken einen Rückgang der Homogentisinsäure-Ausscheidung auf den äußerst niedrigen Wert von 0.29 g bei der minimalen N-Ausfuhr im Urin von 2.18 g. Der Quotient war auf 13.9 herunter gegangen. Diese Autoren deuten die gefundene starke absolute wie relative Herabsetzung der Homogentisinsäure-Ausscheidung im N-Minimum damit, daß eine relativ große Menge aromatischer Bausteine, die für gewöhnlich Alkaptonbildner sind, für wichtige, stoffliche Bedürfnisse des Körpers (Bildung von Adrenalin, Thyroxin, Pigment) Verwendung findet. Lieb und Lanyar haben 1929 bei ihrer 25jährigen Patientin ebenfalls die Bedingungen des Eiweißminimums angestrebt.

Die minimale N-Ausscheidung betrug 3·57 g bei einer Homogentisinsäure-Ausfuhr von 1.39 g. H/N = 39, während H/N gewöhnlich zwischen 45.5 und 52 schwankte. Stickstoffminimum ist nur annähernd erreicht. Die Kalorienzufuhr schwankt nicht unbeträchtlich. In letzter Zeit wurde von Reinwein bei einem fettleibigen Alkaptonuriker, der in seinen Stoffwechselbedingungen dem von uns untersuchten Patienten außerordentlich ähnlich ist, ein kurzfristiger Eiweißminimumversuch angestellt. Absolutes Minimum wurde allerdings nicht erreicht. Als niedrigster Harn-N ergab sich 3.78 g N, bei 2·15 g Homogentisinsäure und einem Quotienten von 56.8 gegenüber 52 zu Beginn des Versuches.

Eigene Untersuchungen:

Wir hatten Gelegenheit, an demselben Patienten, welcher die in früheren Arbeiten beschriebenen Versuche ermöglicht hatte, einen Eiweißminimumversuch vom 13. 4. bis 17. 4. 1930 durchzuführen. Nach dem letzten Hungertage (4. 4. 30) der vorausgegangenen Versuchsperiode war der Patient 8 Tage nach Hause beurlaubt und hielt hier eine eiweißarme, vegetarische Diät zur Einleitung des Versuches ein. Harnanalysen wurden zu dieser Zeit nicht ausgeführt. Nach den Angaben von Pütter war zu erwarten, daß die vorangehenden Hungertage sich günstig auf die Erreichung des Minimums auswirken mußten. In Bezug auf die Diät hielten wir uns weitgehend an die Erfahrungen des seinerzeitigen Oberarztes der Klinik Professor Dr. E. Krauss, für dessen Ratschläge ihm auch an dieser Stelle gedankt sei.

Die Kost setzte sich wie folgt zusammen: 50 g Vanillepudding-Pulver, 550 g Zucker, 110 g Butter, 100 g Sahne, 200 g Apfel, 200 g Kartoffeln, 10 g Reis; 200 g Zitronensaft. Diese Materialien waren soweit wie möglich zu schmackhaften Speisen verarbeitet. Sie enthält nach König berechnet: 8.6 g Eiweiß (= 1.38 g N) 114 g Fett, 672 g Kohlenhydrate und 3849 Kalorien. Der Kalorien-

bedarf war also durch 72 % KH.-Kalorien, 28 % Fett-Kalorien bei 35 Eiweißkalorien abgedeckt.

Größe: 1.765 m. Größe bei der Musterung. Dieser Wert wurde als der Richtigere der Berechnung zu Grunde gelegt. Infolge des Gelenkleidens ist eine Verringerung der Körperlänge um 10 cm eingetreten.

Gewicht: 98.0 kg. Alter: 57 Jahre.

Oberfläche: 2.615 qm (errechnet nach Meeh)

Grundumsatz: 1912 Cal. (errechnet nach Harris-Benedict).

Die Kalorienzufuhr war somit 39.2 Cal. pro kg Istgewicht und betrug 200 % des Grundumsates.

Die Versuchsmethodik war die gleiche wie in den früheren Versuchen. Auch bei den Urinen dieser Versuchsperiode mußten wir die Feststellung machen, daß die von Baumann sowie von Garrod und Hurtley angegebene Reduktionszeit der n/10 ammoniakalischen $AgNO_3$-Lösung zur Bestimmung der Homogentisinsäure trotz Anwendung 10%igen Ammoniaks nicht den Endpunkt der Reaktion lieferte sondern die Reduktionszeit auf 15 Minuten heraufgesetzt werden mußte, um einigermaßen Uebereinstimmung mit den Resultaten der Jodtitration zu erhalten. Azetonkörper waren in dieser Versuchsperiode mit KH.-Fettkost qualitativ nicht nachweisbar.

Die Einzelheiten des Versuchs sind in folgender Tabelle wiedergegeben:

Tabelle I.

Datum 1930	Körper-gewicht	Harnmenge	Sp. Gewicht	Homogentisins*) g	%	Harn-N	Harn-Schwefel A[1])	A+B[2])	A+B+C[3])	S[4])	H/N[5])	H/S[6])
4.—12. 4. Vorperiode, eiweißarm, keine Harnanalysen												
13. 4.	98.0	1990	1009	1.55	(0.08)	6.32	0.69	0.91	1.20	0.39	24.6	39.6
14. 4.	97.5	2500	1006	1.60	(0.06)	4.04	0.50	0.68	1.38	0.45	39.6	35.5
15. 4.	97.9	2150	1006	1.59	(0.07)	3.01	0.45	0.61	0.99	0.32	52.9	49.0
16. 4.	97.5	1610	1007	1.76	(0.11)	2.79	0.48	0.65	1.09	0.36	63.3	49.5
17. 4.	97.7											

*) Als Hs sind hier die nur wenig differierenden Mittelwerte der Baumannschen Methode mit verlängerter Reduktionszeit und der Jodtitrationsmethode Metz-Lieb-Lanyar verwendet und zwar beide ohne Korrektionen für die Harnsäure.

1) A = Sulfatschwefel, 2) A+B = Gesamtschwefelsäure, 3) A+B+C = Gesamtschwefel (als Schwefelsäure berechnet), 4) S = Gesamtschwefel (als Schwefel berechnet),

5) $H/N = \frac{\text{Homogentisinsäure}}{\text{Harn-N}} \times 100$ 6) $H/S = \frac{\text{Homogentisinsäure}}{\text{Harn-S}} \times 10$

Am 17. 4. mußte der Versuch wegen Widerwillens gegen die einseitige Kost plötzlich abgebrochen werden.

Wie aus der Tabelle I hervorgeht, betrug bereits am 4. Tage strengster Eiweißminimumdiät nach vorausgegangener eiweißarmer Ernährung der Harn-N 2.79 g, hinzu kommen noch 0.73 g Kot-N, zusammen 3.52 g minimaler Stickstoff. Pro kg Körpergewicht wurden 36 mg, pro qm Oberfläche 1.35 g N im Stickstoffminimum ausgeschieden, was mit den in der Literatur als Normalzahlen angesehenen Werten gut übereinstimmt. Die Berechnung auf die Oberfläche muß in Anbetracht der Fettleibigkeit des Patienten als zuverlässiger angesehen werden, als die auf das kg Körpergewicht.

Bei der gewählten N.-Zufuhr ist kein N-Gleichgewicht eingetreten, sondern eine negative N-Bilanz vorhanden.

In Tabelle II sind die Ergebnisse der in der Literatur mitgeteilten N-Minimumversuche zusammengestellt. Die Berechnung bezieht sich auf den minimalen Harn-N, da bei den meisten Versuchen Kot-N-Analysen fehlen. Aus der Tabelle geht hervor, daß lediglich in unserem Falle die minimale N-Ausscheidung erreicht wurde.

Tabelle II.

Autor	Jahr	Minimale N-Ausscheidung	Hs	H/N	Gewicht kg	Oberfl. qm	N pro kg	N pro qm
Grutterink u. v. d. Bergh	1907	—	1.8	—	—	—	—	—
Langstein u. Meyer	1913	6.75 Harn	3.91	58	—	—	—	—
Katsch I	1918	0.70 Harn 0.37 Kot	0.05	7	11.7	—	0.060	—
Katsch II	1920	0.87 Harn	0.39	45	17.0	—	0.051	—
Neubau u. Sachs	1925	2.18 Harn	0.29	13	45.0	1.55	0.048	1.4
bezw. Sachs	1931	0.80 Kot						
Lieb und Lanyar	1929	3.57 Harn	1.48	39	65.0	1,99	0.055	1.8
Reinwein	1931	3.78 Harn	2.15	56.8	91.3	2.49	0.041	1.5
Hach		2.79 Harn 0.73 Kot	1.76	63.3	98.0	2.62	0.028	1.1
Lauter	1922	durchschn. Normalwert					0.038	—
Krauss	1926	„ „					0.035	1.1

Diskussion :

Stellen wir unser Versuchsresultat den bisher mitgeteilten gegenüber, so ergibt sich, daß — abgesehen von dem ersten Versuch von K a t s c h aus dem Jahre 1918 bei dem gleichzeitig Ketonurie bestand und der wegen des eintretenden Ketoneffektes für die vorliegende Fragestellung ausschaltet — fast alle Untersucher zu dem Ergebnis gelangen, daß bei KH-Fettkost die Homogentisin-Ausscheidung zwar dem absoluten Betrag nach sinkt, aber ihre Relation zur N-Ausfuhr im Harn beibehält. Der L a n g s t e i n-M e y e r'sche Quotient bleibt innerhalb normaler Grenzen Nur L i e b und L a n y a r beobachteten einen Quotienten, der etwas tiefer lag als bei gemischter Kost. Geringe Unterschiede in der Größe des Quotienten kommen schon normalerweise vor und können in der Weise gedeutet werden, daß bei Aenderung der Kost die N-Ausscheidung und Homogentisinsäure-Ausfuhr zeitlich nicht konform gehen, eine Beobachtung, die bereits früher von mehreren anderen Autoren gemacht wurde. Anders verhält es sich mit dem von N e u b a u e r und S a c h s mitgeteilten Versuch. Hier ging die Homogentisinsäureausscheidung absolut auf 0.29 g herunter u. der Quotient auf den sehr niederen Wert 13/100. Dieses Versuchsresultat steht bisher einzig da. Die Autoren deuten diese Erscheinung durch die Annahme, daß unter den Bedingungen des Eiweißminimums eine verhältnismäßig große Menge aromatischer Bausteine für wichtige stoffliche Bedürfnisse des Körpers herangezogen werden und durch den Stoffwechselversuch zahlenmäßig erfaßbar sind. P. S a c h s geht noch weiter, indem sie den Phenylalanin- und Tyrosin-N in Alkapton (Homogentisinsäure)-N und Nichtalkapton-N aufteilt. Sie macht den Versuch, unter gewissen Annahmen die absolute Menge Phenylalanin- und Tyrosin-N zu berechnen, die der Körper zum Aufbau dieser lebensnotwendigen Stoffe braucht und sucht auf diese Weise quantitative Einblicke in den Stoffwechsel der aromatischen Aminosäuren zu erhalten.

Um sich von der Brauchbarkeit dieser Berechnungen zu überzeugen, haben wir sie auf unsere Versuchsdaten angewandt:

Es sei nach Sachs definiert:

x = absolute Menge Nichtalkapton-N
y = % Anteil des Phenylalanin-Tyrosin-N am Gesamt-N sowohl am Eiweißtag wie am Minimumtag.
Ne = Gesamt-N am Eiweißtag.
Nm = Gesamt-N am Minimumtag.
ne = Homogentisinsäure-N am Eiweißtag.
nm = Homogentisinsäure-N am Minimumtag.

Es sei bemerkt, daß die Berechnung des Homogentisinsäure-N durch Division der Homogentisinsäure in g, oder was dasselbe bedeutet, des Produkts Q × N, mit der Zahl 12·00 (lg 0795) erfolgt, wie leicht theoretisch abgeleitet werden kann.

Nach der ersten Berechnungsmethode ergibt sich, wenn a) die Durchschnittswerte der Versuchperiode vom 25.—28. 10. 29 und der Wert des Eiweißminimums zugrunde gelegt werden.

N	Hs	H/N	Hs-N (ber.)
10.69	6.45	60.3	0.5371
2.79	1.76	63.3	0.1466

y = 4.9 % Phenylalanin-Tyrosin-N
x = —0·0087 g Nichtalkapton-N

b) die Durchschnittswerte der Versuchsperiode mit Neubauer'scher Standardkost vom 17.—22. 3. 30 zur Berechnung dienen.

N	Hs	H/N	Hs-N (ber.)
8.95	3.73	42.19	0.3106
2.79	1.76	63,3	0.1466

y = 2.66 %
x = —0.0729 g

Die zweite Berechnungsart nach Sachs liefert: 3.52 g minimaler N entspricht 22 g Eiweiß. 8 % hiervon sind 1·76 Homogentisinsäure. Diese Menge ist theoretisch zu erwarten und wurde auch im Versuch gefunden. Es ergibt sich somit kein Defizit für den Nichtalkapton-N.

Wir haben ferner den Versuch von Reinwein in dieser Weise durchgerechnet. Er ergibt, wie zu erwarten ist, ebenfalls negative Nichtalkaptonwerte.

Nach Berechnung I

N	Hs	H/N	Hs-N
12.70	6.77	53.31	0.5637
3.78	2.15	58.8	0.1790

$y = 4.3\ \%$
$x = -0.0161$ g

Nach Berechnung II ist kein Defizit der errechneten, sondern gegenüber der gefundenen sogar ein „Ueberschuß" vorhanden. Der Nicht-Alkapton-N hat den negativen Wert von 0.26 g.

Die Ueberprüfung der I. Berechnungsart ergibt, daß immer dann positive Werte für x auftreten müssen, wenn der Quotient H/N am Minimumtag kleiner als der am Eiweißtag ist und negative, wenn das Verhältnis umgekehrt ist. Die negativen Werte für den Nichtalkapton-N haben naturgemäß keinen Sinn. Die Anwendung auf verschiedene Perioden ergibt Werte, die um mehr als eine Zehnerpotenz differieren.

Durch diese Beispiele ist gezeigt, daß die postulierten Mengen Nichtalkapton-N, wie dies auch theoretisch zu erwarten ist, weit innerhalb der Fehlergrenzen der Bestimmungsmethoden, insonderheit der Homogentisinsäure fallen. Solange nicht von anderer Seite eine Bestätigung des Befundes erfolgt ist, daß im Eiweißminimum eine starke Diskrepanz zwischen Homogensitinsäure

und N-Ausscheidung auftritt, scheint der experimentelle Nachweis des Nichtalkapton-N und seine Berechnung aus den angegebenen Versuchsdaten fraglich. Wegen der Möglichkeit von Bestimmungsfehlern bei Anwendung der Silberreduktionsmethode, besonders bei Harnen mit niederem Prozentgehalt an Homogentisinsäure, muß die Anwendung mehrerer Analysenmethoden in Zukunft gefordert werden.

Wie in unseren früheren Versuchen haben wir auch hier die Verhältnisse der Schwefelausscheidung und ihre Beziehungen zur N- und Homogentisinsäure-Ausscheidung studiert. In der Literatur findet sich die Angabe, daß das Verhältnis S/N im Harn im Eiweißminimum 1 : 7 beträgt, während es bei Eiweißnahrung und im Hunger 1 : 15 ausmacht, da hier eiweißreichere Eiweißkörper zum Umsatz gelangen sollen. Bei unserem Eiweißminimumversuch konnten wir diese Angabe nicht bestätigen. Das Verhältnis blieb konstant ca. 1 : 15, die absolute ausgeschiedene Menge war im Minimum 0.36 in Uebereinstimmung mit Angaben der Literatur. Man erkennt weiter, daß der Quotient H/S sich analog dem Quotienten H/N verhält und im Eiweißminimum langsam auf den Wert 49.5 ansteigt. Der Mittelwert bei gemischter Kost ist 80, bei Neubauer Standardkost 56.7.

Zusammenfassung:

Es wird ein Eiweißminimumversuch bei einem erwachsenen Alkaptonuriker beschrieben. Das Eiweißminimum darf mit 36 mg N pro kg und 1.1 g pro qm als erreicht angesehen werden. Die Homogentisinsäure-Ausscheidung ging absolut stark herunter, verlief aber konform mit der N- und S-Ausscheidung im Harn, sodaß der Quotient H/N und H/S praktisch konstant blieb.

Der gegenteilige Befund von Neubauer und Sachs und die daraus gezogenen Schlußfolgerungen werden einer Kritik unterzogen. Die Aufgabe, den sog. Nichtalkapton-N experimentell anzugehen und aus den

angegebenen Versuchsdaten zahlenmäßig festzulegen, wird als nicht gelöst angesehen. Die Befunde von Neubauer und Sachs dürften nicht den eindeutigen Beweis erbracht haben, daß außer im Zustande der Ketonurie noch Bedingungen existieren, wo Homogensitinsäure und N-Umsatz nicht parallel gehen. Der Ketoneffekt darf hingegen als eine zwangsläufige Erscheinung betrachtet werden.

Literaturverzeichnis.

1) Grutterink A. und A. A. Hijmans van den Bergh: Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1907, II 1117

2) Hach J.: Verh. Ges. für innere Med. 1930, 165

3) Katsch G.: Dtsch. Arch. klin. Medizin 127, 210, 1918. 134, 59, 1920

4) Krauß E.: ebenda 150, 13, 1926

5) Langstein L. und E. Meyer: ebenda 78, 161, 1906

6) Lauter S.: ebenda 139, 46, 1922. Lauter u. M. Jenke: ebenda 146, 323, 1925

7) Lieb H. und Fr. Lanyar: Zs. phys Chemie 186, 111, 1929

8) Neubauer O.: im Handbuch der normalen und path. Physiologie V. Band VI. 857, 1928

9) Pütter A.: Zs. Biol. 86, 317, 1927

10) Reinwein H.: Deutsches Archiv klin. Med. 170, 327, 1931

11) Sachs P.: ebenda 170, 344, 1931.

Lebenslauf.

Jakob Ludwig Hach wurde am 8. 2. 03 als Sohn der Eheleute Jakob Michael Hach und Anna Maria geborene Müller in Drais geboren. 1922 wurde an der Oberrealschule Mainz die Reifeprüfung abgelegt. Die vorklinischen Semester verbrachte er in Heidelberg, die klinischen in München und Heidelberg. Am 25. 5. 27 bestand er in Heidelberg die ärztliche Prüfung. Während des praktischen Jahres war er an der Med. Univ.-Poliklinik in Heidelberg und an der Med. Klinik in Düsseldorf tätig. Die Approbation wurde ihm am 15. 6. 28 erteilt. Von dieser Zeit ab war er vorwiegend als Volontärassistent tätig. Von SS. 28 bis SS. 30 studierte er an der Universität Köln Naturwissenschaften und Mathematik mit Chemie als Hauptfach und legte dort am 16. 1. 31 das 1. Verbandsexamen für Chemiker ab. Von WS. 30/31 bis WS. 31/32 wurde das Chemiestudium an der Universität Freiburg i. Br. weiter fortgesetzt. Vom 1. 9. 32 bis 1. 4. 34 hatte er eine Stelle als a. o. Assistent an der Freiburger Univ.-Klinik inne.

Die Promotionsarbeit wurde im Jahre 1930 unter der Leitung seines hochverehrten Lehrers, Prof. Dr. Thannhauser an der Med. Klinik der Med. Akademie Düsseldorf ausgeführt.